

Jakość życia chorych na samoistne włóknienie szpiku jako istotny parametr oceny skuteczności terapii

Quality of life of patients suffering from primary myelofibrosis is important parameter in assessment of treatment efficacy

Tomasz Sacha

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Samoistne włóknienie szpiku jest nowotworem mieloproliferacyjnym bez chromosomu Filadelfia wywodzącym się ze zmutowanej, nieprawidłowej komórki macierzystej układu krwiotwórczego. W około 60% przypadków wykrywa się mutację genu JAK2. U podłoża jej rozwoju leży stała, konstytutywna aktywacja dróg przekazywania sygnału zależnych od JAK-STAT oraz PI3K/AKT/mTOR, zachodząca także u chorych bez wykrywalnej mutacji genu JAK2. U większości chorych bez mutacji JAK2 są wykrywane mutacje genu CALR, które wiodą do niezależnej od cytokin proliferacji wskutek aktywacji zależnej od STAT-5 drogi przekazywania sygnału. Choroba charakteryzuje się występowaniem wielu objawów klinicznych, pojawiających się zwykle w dużym nasileniu, które istotnie zmniejszają jakość życia i, świadcząc o zaawansowaniu choroby, mogą być czynnikiem potencjalnie wiodącym do ograniczenia przeżycia całkowitego. Z tego powodu bardzo istotna jest możliwość dokonania właściwej oceny objawów klinicznych w chwili diagnozy oraz w trakcie leczenia. W tym celu opracowano nowe narzędzia — standardowe formularze do oceny nasilenia objawów klinicznych. Ich wartość sprawdzono w toku badań COMFORT-1 i COMFORT-2, w których porównywano skuteczność leczenia inhibitorem JAK2 (ruxolitynibem) ze stosowaniem placebo i najlepszą dostępną terapią standardową. W artykule przedstawiono stosowane obecnie metody oceny objawów klinicznych i jakości życia oraz wyniki badań przeprowadzonych z ich użyciem.

Słowa kluczowe: samoistne włóknienie szpiku, jakość życia, objawy kliniczne, metody oceny jakości życia

Hematologia 2014; 5, 2: 95–104

Abstract

Myelofibrosis is a Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm arising from mutated abnormal hematopoietic stem cell. JAK2 mutation is detected in approximately 60% of patients. The constitutive dysregulation of the JAK-STAT and PI3K/AKT/mTOR signal transduction pathway plays a crucial role in disease pathogenesis and is present in all patients irrespective of their JAK2 mutational status. In majority of patients with primary myelofibrosis with nonmutated JAK2, CALR mutations are detected. They cause cytokine-independent proliferation resulting from activation of STAT5 dependent pathway. Myelofibrosis is characterized by several clinical symptoms of high intensity that are usually highly prevalent among patients, can adversely affect quality of life and reflecting the burden of the disease could potentially limit patients overall survival. It is therefore

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

of crucial importance to assess correctly the symptom burden among patients at the time of diagnosis and in the course of the disease. A standardised Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) was developed, a new instrument measuring symptoms intensity and disease impact among patients with myelofibrosis. Its accuracy has been tested in COMFORT-1 and COMFORT-2 trials comparing ruxolitinib with placebo and the best available therapy respectively. The article presents currently used instruments for assessment of clinical symptoms and quality of life of patients with myelofibrosis and the results of analysis conducted using these tools.

Key words: myelofibrosis, quality of life, clinical symptoms, quality of life assesment methods

Hematologia 2014; 5, 2: 95–104

Wprowadzenie

Pojęcie „mielofibroza”, czyli włóknienie szpiku (MF, *myelofibrosis*), opisuje pierwotne samoistne włóknienie szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*), włóknienie powstające w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) (*post-PV myelofibrosis*) lub nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) (*post-ET myelofibrosis*). Samoistne włóknienie szpiku, podobnie jak PV i ET, jest nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasm*) bez chromosomu Filadelfia wywodzącym się ze zmutowanej, nieprawidłowej komórki macierzystej układu krwiotwórczego. Mutacja domeny pseudokinazy genu *JAK2*, polegająca na substytucji waliny fenyloalaniną w kodonie 617 genu *JAK2* (*JAK2*^{V617F}), jest wykrywana u około 60% chorych na MF [1–3]. U wszystkich chorych, także bez wykrywanej mutacji *JAK2*, dochodzi do stałej, konstytutywnej aktywacji dróg przekazywania sygnału JAK-STAT oraz PI3K/AKT/mTOR, grających istotną rolę w regulacji proliferacji, różnicowania i przetrwania komórek krwiotwórczych oraz reakcji immunologicznych [4, 5], dlatego mutacja genu *JAK2* nie jest uważana za pierwotne wydarzenie molekularne w patogenezie MF. U większości chorych (88%) bez obecnej mutacji *JAK2* wykrywa się mutacje genu kalretikulin (CALR, *calreticulin*); wykryto 36 typów insercji lub delecji wiodących do powstania nowego peptydu w odcinku C-terminalnym zmutowanego genu *CALR*. Mutacje wiodą do niezależnej od cytokin proliferacji będącej skutkiem aktywacji zależnej od STAT-5 drogi przekazywania sygnału [6].

Samoistne włóknienie szpiku jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego, która przebiega z nadmierną proliferacją nietypowych megakaryocytów i współistniejącym już w chwili rozpoznania włóknieniem szpiku. Schorzenie charakteryzuje się zaburzeniami obrazu krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistością, pojawieniem się we krwi obwodowej młodych form komórek linii granu-

locytarnej, erytroblastów (leukoerytoblastoza) i erytrocytów w kształcie łez [7], a u niektórych pacjentów — neutropenii i małopłytkowości. Przyczyny zgonów chorych na MF obejmują progresję hematologiczną choroby do fazy akceleracji lub do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) (dochodzi do niej u ok. 20% chorych), infekcje, epizody zatorowo-zakrzepowe, krwawienia i kacheksję. Znaczne powiększenie śledziony często wywołuje dyskomfort w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, zmianę rytmu wypróżnień, a niekiedy dochodzi także do bolesnych zawałów śledziony czy nadciśnienia wrotnego, które może być przyczyną wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku. W przebiegu MF dochodzi także do powstania ognisk pozaszpikowej hemopoety (poza wątrobą i śledzioną). Mogą one wywoływać ucisk rdzenia kręgowego, nadciśnienie płucne i wysięki opłucnowe, wodobrzusze, zmiany skórne w postaci guzów i powiększenie węzłów chłonnych. Do rzadszych objawów obserwowanych w trakcie MF należą powikłania zatorowe i zakrzepowe, leukocytoza i nadpłytkowość, a także nawracające objawy dny moczanowej.

Poza powiększeniem śledziony u większości chorych występuje wiele innych objawów klinicznych, które w istotny sposób niekorzystnie wpływają na jakość życia. Ich pojawianie się jest związane z nadmierną syntezą i uwalnianiem prozapalnych cytokin, które — poprzez aktywację *JAK2* — mogą uruchamiać drogę przekazywania sygnałów zależną od STAT [8]. Do objawów tych zalicza się występowanie gorączki o nieustalonej etiologii (FUO, *fever of unknown origin*), intensywną wzmożoną potliwość w nocy, utratę masy ciała (określane wspólnie jako objawy konstytucjonalne), dyskomfort w jamie brzusznej, bóle kości, mięśni i stawów, świąd skóry oraz znaczną męczliwość [9].

Występowanie objawów konstytucjonalnych wraz z parametrami, takimi jak wiek ponad 65 lat, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, liczba leukocytów większa niż 25 G/l oraz odsetek blastów we

krwi obwodowej o wartości 1% lub więcej stanowi istotny czynnik ryzyka ograniczający przeżycie całkowite [10]. Z tego względu ocena nasilenia objawów klinicznych i jakości życia chorych na MF stała się istotnym elementem oceny skuteczności terapii. Wraz z coraz szerszym wykorzystaniem w leczeniu MF inhibitorów JAK2 konieczne stało się opracowanie narzędzi do oceny nasilenia objawów klinicznych, które pozwalałyby właściwie określić stopień zaawansowania choroby i umożliwić porównanie skuteczności sposobów jej leczenia.

Ocena stopnia nasilenia objawów klinicznych

Wyniki międzynarodowej ankiety internetowej przeprowadzonej u 1179 osób z chorobami mieloproliferacyjnymi sugerowały, że objawy występujące w ich przebiegu w istotny sposób zmieniają funkcjonowanie chorych w społeczeństwie, ograniczają ich aktywność fizyczną, możliwość samodzielnego wykonywania czynności dnia codziennego i obniżają ogólną jakość życia (QOL, *quality of life*) [11]. Na podstawie tej pracy powstał formularz oceny objawów włóknienia szpiku (MF-SAF, *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) [12] pozwalający na określenie ich nasilenia i pośrednio stopnia zaawansowania tego schorzenia. Formularz ten następnie rozszerzono i przekształcono w formularz do oceny objawów MPN oceniający 17 najbardziej uciążliwych objawów występujących u chorych na powyższe schorzenia (MPN-SAF TSS, *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*). W procesie walidacji powyższego formularza uproszczono go i skrócono. Ocenie poddano nasilenie 10 najbardziej istotnych klinicznie i typowych dla MPN objawów (wskaźnik MPN-SAF [TSS, *Total Symptom Score*]) (ryc. 1). Pod uwagę brane są: zmęczenie, zdolność koncentracji, uczucie sytości, zmniejszenie aktywności, potliwość nocna, świąd skóry, bóle kości, dyskomfort w jamie brzusznej, zmniejszenie masy ciała i gorączka. Oceny dokonują pacjenci, określając nasilenie objawu w skali od 0 (nie występuje) do 10 (największe wyobrażalne). Wartościom od 4 do 6 przypisano nasilenie „średnie”, natomiast wartościom od 7 do 10 — „ciężkie”. Ogólną jakość życia uznawano za obniżoną, jeśli wartość jej oceny wynosiła 4 lub mniej w skali punktowej od 0 do 10. W przypadku pacjentów, którzy określili nasilenie przynajmniej 6 spośród 10 powyższych objawów, obliczano wartość średnią, którą mnożono przez, 10 otrzymując skalę MPN-SAF TSS o zakresie od 0 do 100 [13].

Formularz MPN-SAF TSS zastosowano u 1433 prospektywnie kwalifikowanych do badania pacjentów z różnymi MPN pochodzących z 11 krajów. Do badania zakwalifikowano 594 chorych na ET, 538 chorych na PV i 293 chorych na MF (pierwotne MF — 61%, *post*-ET MF — 23%, *post*-PV MF — 15%, w odniesieniu do 8 chorych brak danych). Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata (20–94 lata); 54% chorych stanowiły kobiety. Wartość wskaźnika MPN-SAF TSS obliczono dla 1408 pacjentów (98%). Większość (> 50%) pacjentów odczuwała objawy choroby (wskaźnik > 0) w każdym z ocenianych parametrów, z wyjątkiem bólów kości (odczuwało 49%), zmniejszenia masy ciała (u 31%) i gorączki (18% chorych). Objawami o największym nasileniu były: zmęczenie (średnia 4,4; odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 2,8), problemy z koncentracją (średnia 2,5; SD 2,8) i wczesne uczucie sytości (średnia 2,5; SD 2,7). Ponad 1/3 chorych (35%) odczuwała klinicznie istotne obniżenie jakości życia (QOL) (≥ 4 z 10); najczęściej obniżenie QOL odczuwali chorzy na MF (42%) w porównaniu z chorymi na ET lub PV (odpowiednio 30% i 38%). Wskaźnik MPN-SAF TSS różnił się istotnie ($p < 0,01$) między grupami pacjentów, a jego wartość była najwyższa u chorych na MF. Wynosił on odpowiednio 18,7 (SD 15,3) u chorych na ET, 21,8 (SD 16,3) u chorych na PV i 25,3 (SD 17,2) u chorych na MF. Wartość wskaźnika MPN-SAF TSS silnie korelowała z raportowaną przez pacjentów ogólną jakością życia ($r = 0,59$; $p < 0,001$); silną korelację stwierdzono również między wartościami wskaźników MPN-SAF TSS i ogólnej skali EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) dotyczącej zmęczenia i bólu ($r = 0,5$; $p < 0,001$). Opisane wyżej badanie przeprowadzone przy użyciu MPN-SAF TSS obejmuje największą grupę pacjentów z różnymi MPN. Zastosowanie tego skróconego formularza pozwala na powtarzaną w przebiegu leczenia miarodajną ocenę nasilenia objawów klinicznych umożliwiającą śledzenie ewolucji choroby. Dzięki temu jest bardzo przydatnym narzędziem do klinicznej oceny zaawansowania i ewentualnej progresji lub remisji MPN [13].

Za pomocą tego formularza dokonywano oceny nasilenia objawów klinicznych w przebiegu przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania III fazy o nazwie COMFORT-1 (*Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK Inhibitor Treatment 1*) służącego ocenie skuteczności ruxolitynibu, w porównaniu ze stosowaniem placebo, u chorych na mielofibrozę z kategorią

MPN 10 KNOW YOUR SCORE

Name: _____

Date: _____

Fill out the form below to track the burden of your symptoms.

Symptom: 1 to 10, 0 if absent and 10 being worst imaginable

Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during the past 24 hours

Fatigue	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Circle the one number that describes how much difficulty you have had with each of the following symptoms during the past week

Filling up quickly when you eat (early satiety)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Abdominal discomfort	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Inactivity	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Problems with concentration - compared to before my diagnosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Night sweats	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Itching (pruritus)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Bone pain (diffuse, not joint pain or arthritis)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

Fever (> 37.8 °C or 100 °F)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(DAILY)

Unintentional weight loss last 6 months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(ABSENT)

(WORST IMAGINABLE)

To help you get a clear overall picture of how you are feeling, you can add up all your scores to calculate your Total Symptom Score.

Total:

You can also fill in this form and find more expert information about myeloproliferative neoplasms online at www.spotlightonMPN.com

Rycina 1. Formularz MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*). Opublikowano za zgodą firmy *Novartis*

Figure 1. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS), published with the consent of Novartis

Adapted from Emanuel et al. J Clin Oncol. in press

ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego. Analizowano dane pochodzące od 309 chorych po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia. Najczęściej raportowanymi objawami (występującymi u > 90% chorych) były dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie wczesnej sytości i zmniejszenie aktywności. Objawy te określano także jako najbardziej nasilone. Po trwającej 24 tygodnie obserwacji ponad 35-procentową redukcję wielkości śledziony odnotowano u 41,9% chorych leczonych ruksolitynibem i u 0,7% chorych otrzymujących placebo. Ruksolitynib wywołał ponad 50-procentowe zmniejszenie wskaźnika MPN-SAF TSS u 45,9% chorych; w grupie otrzymujących placebo taką redukcję obserwowano u 5,3% chorych ($p < 0,001$) [14]. Istotne pogorszenie i wzrost (> 50%) wskaźnika MPN-SAF TSS w ciągu 24 tygodni badania zaobserwowano jedynie u 3,9% chorych otrzymujących ruksolitynib i u 33% pacjentów otrzymujących placebo. Indywidualny wskaźnik MPN-SAF TSS w comiesięcznych pomiarach ulegał stopniowej poprawie u chorych leczonych ruksolitynibem i pogorszeniu u pacjentów otrzymujących placebo. Różnice między tymi grupami były istotne statystycznie i dotyczyły wszystkich objawów oraz wszystkich punktów czasowych. Analiza przedstawionych wyżej wyników badań pozwala na sformułowanie wniosku, że opracowany do oceny nasilenia objawów klinicznych MF formularz MPN-SAF TSS charakteryzuje się dużą czułością i skutecznością w różnicowaniu odpowiedzi na leczenie w grupie chorych otrzymujących ruksolitynib i placebo.

Ocena jakości życia

Formularz jakości życia EORTC QLQ-C30 (tab. 1), przeznaczony do oceny jakości życia, zawiera 30 pytań i jest podzielony na 5 funkcjonalnych domen opisujących stan fizyczny, stan emocjonalny, zdolności poznawcze, zdolność pełnienia określonej roli społecznej i aspekty socjalne. Obejmuje także ocenę ogólnego stanu zdrowia. Każdy z parametrów jest oceniany w skali od 0 (najgorsza wartość) do 100 (najlepsza wartość) [15].

Wyniki uzyskane po analizie objawów klinicznych ocenianych za pomocą powyższego formularza w przebiegu badania COMFORT-1 były zbliżone i dobrze korelowały z wynikami uzyskanymi za pomocą formularza MPN-SAF TSS. Pacjenci z ponad 50-procentową redukcją (ale także chorzy, którzy uzyskali mniejszą redukcję wskaźnika MPN-SAF TSS) w toku 24-tygodniowego leczenia ruksolitynibem cechowali się istotnie statystycznie większą

poprawą w większości kategorii ocen zawartych w formularzu EORTC QLQ-C30 niż chorzy otrzymujący placebo. Podobną prawidłowość odnotowano podczas oceny jakości życia. Wyjątek stanowiły domeny dotyczące funkcjonowania socjalnego i funkcji poznawczych — w ocenach tych funkcji nie doszło do istotnych zmian wskaźnika [16]. Formularz EORTC QLQ-C30 zastosowano także w ocenie globalnej jakości życia chorych na MF leczonych w ramach badania COMFORT-2, które jest randomizowaną próbą kliniczną III fazy służącą porównaniu skuteczności leczenia ruksolitynibem z najlepszą dostępną obecnie terapią (BAT, *best available therapy*) [17]. W wyniku randomizacji do leczenia ruksolitynibem zakwalifikowano 146 chorych na MF, a do grupy poddanej BAT — 73 pacjentów. Wartość wskaźnika otrzymana po analizie formularza EORTC QLQ-C30 w chwili rozpoczęcia badania była porównywalna między badanymi grupami i wynosiła 50 punktów. Po rozpoczęciu badania wartość tego wskaźnika była istotnie statystycznie wyższa u chorych leczonych ruksolitynibem we wszystkich kolejno ocenianych punktach czasowych (po 8, 16, 24 i 48 tygodniach); różnice dotyczyły głównie oceny stanu fizycznego oraz funkcjonowania socjalnego i nie były istotne w zakresie funkcjonowania emocjonalnego ani zdolności poznawczych [17]. Spośród 9 ocenianych w ramach formularza EORTC QLQ-C30 objawów 6 uległo istotnej poprawie u chorych leczonych ruksolitynibem w porównaniu z grupą poddaną BAT; należały do nich: utrata apetytu, duszność, zmęczenie, bezsenność, ból i biegunka.

Oceny jakości życia w tym badaniu dokonywano także w oparciu o formularze FACT-Lym (*Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*) (tab. 2), obejmujące FACT-G (*FACT — general*) i LymS (*Lymphoma subscale*). Formularz FACT-G obejmował cztery domeny dotyczące jakości życia: stanu fizycznego, funkcjonowania socjalnego/rodzinnego, stanu emocjonalnego i stanu funkcjonalnego. Formularz LymS zawierał pytania dotyczące objawów klinicznych (ból, obrzęk, gorączka, potliwość w nocy, świąd skóry, bezsenność, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, utrata apetytu, inne objawy niepokojące pacjenta). U chorych leczonych ruksolitynibem, w zakresie wskaźników kalkulowanych na podstawie analizy formularzy FACT-G i LymS, a także w ocenie ogólnej jakości życia, odnotowano podobną poprawę, jak w formularzu EORTC QLQ-C30. Różnice były istotne statystycznie i dotyczyły wszystkich punktów czasowych oceny.

Tabela 2. Formularz FACT-Lym (Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma)

Table 2. Assessment of quality of life according to Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) form

Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
1. STAN FIZYCZNY		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
GP1	Brak mi energii	0	1	2	3	4
GP2	Mam mdłości	0	1	2	3	4
GP3	Z powodu mego stanu fizycznego mam trudności w zaspokojeniu potrzeb mojej rodziny	0	1	2	3	4
GP4	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
GP5	Dokuczają mi skutki uboczne mojego leczenia	0	1	2	3	4
GP6	Czuję się chory/a	0	1	2	3	4
GP7	Zmuszony/a jestem do leżenia w łóżku	0	1	2	3	4
2. ŻYCIE RODZINNE I TOWARZYSKIE						
GS1	Czuję bliski związek z przyjaciółmi i znajomymi	0	1	2	3	4
GS2	Moja rodzina wspiera mnie emocjonalnie	0	1	2	3	4
GS3	Przyjaciele udzielają mi wsparcia	0	1	2	3	4
GS4	Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę	0	1	2	3	4
GS5	Jestem zadowolony/a z tego, jak rozmawiamy o mojej chorobie w gronie rodzinnym	0	1	2	3	4
GS6	Czuję się bliski/a swojej/emu partnerce/rowi (lub osobie, która jest moim głównym wsparciem)	0	1	2	3	4
Q1	Niezależnie od obecnego stopnia aktywności seksualnej proszę odpowiedzieć na następujące pytanie. Jeśli woli Pan(i) nie odpowiadać, proszę postawić krzyżyk w tym kwadracie i przejść do następnej części				<input type="checkbox"/>	
GS7	Jestem zadowolony/a z mojego życia seksualnego	0	1	2	3	4
Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
3. STAN EMOCJONALNY		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
GE1	Jest mi smutno	0	1	2	3	4
GE2	Jestem zadowolony/a z tego, jak sobie radzę z moją chorobą	0	1	2	3	4
GE3	Tracę nadzieję w walce z moją chorobą	0	1	2	3	4
GE4	Stałem się nerwowo/a	0	1	2	3	4
GE5	Martwię się perspektywą umierania	0	1	2	3	4
GE6	Martwię się, że mój stan się pogorszy		1	2	3	4
4. FUNKCJONOWANIE W ŻYCIU CODZIENNYM						
GF1	Jestem w stanie pracować (włączając pracę w domu)	0	1	2	3	4
GF2	Moja praca (włączając pracę w domu) daje mi poczucie zadowolenia	0	1	2	3	4
GF3	Jestem w stanie cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
GF4	Zaakceptowałem/am moją chorobę	0	1	2	3	4
GF5	Dobrze śpiam	0	1	2	3	4
GF6	Cieszę mnie rzeczy, które zazwyczaj robię dla przyjemności	0	1	2	3	4
GF7	Jestem obecnie zadowolony/a z jakości mojego życia	0	1	2	3	4
Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, aby wskazać odpowiedź dotyczącą ostatnich 7 dni						
5. INNE DOLEGLIWOŚCI		Wcale nie	Bardzo mało	Trochę	Sporo	Bardzo
P2	W niektórych częściach ciała odczuwam ból		0	1	2	3
LEU1	Dokuczają mi guzy lub obrzęk w niektórych częściach ciała (np. na szyi, na karku, pod pachami czy w pachwinach)	0	1	2	3	4

cd. →

Tabela 2. (cd.). Formularz FACT-Lym (Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma)

Table 2. (continued). Assessment of quality of life according to Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) form

BRM3	Dokuczają mi napady gorączki	0	1	2	3	4
ES3	Mam nocne poty	0	1	2	3	4
LYM1	Dokucza mi swędzenie	0	1	2	3	4
LYM2	Mam kłopoty ze spaniem w nocy	0	1	2	3	4
BMT6	Łatwo się męczę	0	1	2	3	4
C2	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
Ga1	Mam mniejszy apetyt	0	1	2	3	4
HI8	Jest mi trudno się skupić	0	1	2	3	4
N3	Martwię się, że dostanę jakiejś infekcji	0	1	2	3	4
LEU6	Martwię się, że mogą się pojawić nowe objawy mojej choroby	0	1	2	3	4
LEU7	Czuję się odizolowany/a od innych ludzi z powodu mojej choroby lub leczenia	0	1	2	3	4
BRM9	Miewam huśtawki nastrojów	0	1	2	3	4
LEU4	Z powodu mojej choroby trudno jest mi planować przyszłość	0	1	2	3	4

Subiektywna ocena wyników leczenia przez pacjenta

Formularz informacji o ocenianym przez pacjenta wyniku leczenia (PROMIS, *Patient Reported Outcome Measurement Information System*) (ryc. 2) zawiera 10 pytań dotyczących częstotliwości występowania i wpływu zmęczenia na życie codziennie w okresie ostatnich 7 dni. Pacjent ocenia każdy parametr w 5-stopniowej skali (0 — nigdy; 5 — zawsze). Średni wynik jest wyrażany w skali od 0 (bez zmęczenia) do 100 (zawsze towarzyszące zmęczenie) [18]. Formularz PROMIS zastosowano w ocenie wyników terapii u chorych na MF leczonych w ramach badania COMFORT-1. Także i w tym przypadku wskaźniki do oceny odpowiedzi na leczenie poprawiły się u chorych leczonych ruxolitynibem, a pogorszyły u pacjentów otrzymujących placebo. Różnice między tymi grupami były istotne statystycznie.

Subiektywna ocena ogólnego odczucia zmiany

Formularz oceny ogólnego odczucia zmiany (PGIC, *Patient Global Impression of Change*) (tab. 3) umożliwia określenie indywidualnie postrzeganych przez pacjenta liczby i ciężkości objawów klinicznych ocenianych poprzez odpowiedź na pytanie: „Czy ogólny stan zdrowia (mierzony jako nasilenie objawów mielofibrozy) od początku zastosowania ocenianego leczenia uległ w Twojej ocenie: 1 — bardzo dużej poprawie, 2 — dużej poprawie,

3 — minimalnej poprawie, 4 — pozostał bez zmian, 5 — minimalnemu pogorszeniu, 6 — dużemu pogorszeniu czy też 7 — bardzo dużemu pogorszeniu” [19]. Wyniki badania za pomocą tego formularza u chorych otrzymujących ruxolitynib w ramach próby COMFORT-1 wskazują, że 91% spośród pacjentów z redukcją wskaźnika MPN-SAF TSS o więcej niż 50% oceniło, że ich ogólny stan zdrowia uległ bardzo dużej lub dużej poprawie. Spośród chorych otrzymujących placebo 74% osób, u których nie nastąpiło obniżenie wskaźnika MPN-SAF TSS o więcej niż 50%, oceniło, że ich ogólny stan zdrowia nie zmienił się lub się pogorszył. Powyższe rezultaty wskazują na dobrą korelację wyników oceny dokonywanej za pomocą formularzy PGIC oraz MPN-SAF TSS i stanowią argument popierający stosowanie tego ostatniego w ocenie jakości życia chorych na MF [16].

Podsumowanie

Nowotwory mieloproliferacyjne są chorobami, w przebiegu których występuje wiele objawów klinicznych o znacznym nasileniu. Objawy te w istotny sposób obniżają jakość życia chorych przede wszystkim w przebiegu MF, a ich występowanie wiąże się z ograniczeniem przeżycia całkowitego w tym schorzeniu [9, 11, 20]. Dlatego leczenie, które może zmniejszyć nasilenie powyższych objawów i stopień zaawansowania choroby, jest bardzo oczekiwane.

W wyniku randomizowanych badań COMFORT-1 i COMFORT-2 u chorych na MF, pro-

Global Health Scale						
Please respond to each item by marking one box per row						
		Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
Global01	In general, would you say your health is:	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Global02	In general, would you say your quality of life is:	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Global02	In general, how would you rate your physical health?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Global04	In general, how would you rate your mental health, including your mood and your ability to think?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Global05	In general, how would you rate your satisfaction with your social activities and relationships?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Global09	In general, please rate how well you carry out your usual social activities and roles. (This includes activities at home, at work and in your community, and responsibilities as a parent, child, spouse, employee, friend etc.)	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
		Completely	Mostly	Moderately	A little	Not at all
Global05	To what extent are you able to carry out your everyday physical activities such as walking, climbing stairs, carrying groceries, or moving a chair?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
In the past 7 days						
		Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Global10	How often have you been bothered by emotional problems such as feeling anxious, depressed or irritable?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
		None	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Global08	How would you rate your fatigue on average?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Global07	How would you rate your pain on average?					
No pain	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Worst imaginable pain					

© 2008–2012 PROMIS Health Organization and PROMIS Cooperative Group

Rycina 2. Subiektywna ocena wyników leczenia przez pacjenta

Figure 2. Patient Reported Outcome Measurement Information System

Tabela 3. Formularz oceny ogólnego odczucia zmiany. Na podstawie: Spearing M.K. i wsp. *Psychiatry Res.* 1997; 73: 159–171Table 3. Patient Global Impression of Change. Adopted from Spearing M.K. et al. *Psychiatry Res.* 1997; 73: 159–171

1	Bardzo duża poprawa, prawie wszystko lepiej; dobry poziom funkcjonowania; minimalne objawy; stanowi bardzo istotną zmianę
2	Duża poprawa, o wiele lepiej ze znacznym zmniejszeniem objawów; poprawa poziomu funkcjonowania, ale niektóre objawy pozostają
3	Minimalna poprawa, nieco lepiej z małym lub żadnym zmniejszeniem objawów klinicznych; oznacza bardzo małą zmianę podstawowego stanu klinicznego, poziomu wymaganej opieki lub zdolności do działania
4	Bez zmian — objawy pozostają zasadniczo bez zmian
5	Minimalnie gorzej — nieco gorzej; może oznaczać bardzo małą zmianę podstawowego stanu klinicznego i wydolności
6	Dużo gorzej — klinicznie istotne nasilenie objawów i pogorszenie funkcjonowania
7	Zdecydowanie gorzej; ciężkie zaostrenie objawów i znaczne pogorszenie funkcjonowania

wadzonych za pomocą opracowanego do oceny nasilenia tych objawów formularza MPN-SAF TSS dodatnio korelują z powszechnie stosowanymi i uznanymi już wcześniej wskaźnikami, takimi jak PIGC lub EORTC QLQ-C30 [16]. Indywidualnie skalkulowane dla poszczególnych chorych wskaź-

niki nasilenia objawów umożliwiły wykazanie poprawy następującej po krótkim okresie leczenia ruksolitynibem (4 tygodnie) w porównaniu ze stanem początkowym i do grupy otrzymującej placebo albo poddanej BAT. U pacjentów należących do grup kontrolnych w toku obu badań COMFORT obser-

wowano stopniowe pogarszanie się parametrów ogólnego stanu zdrowia i jakości życia ocenianych za pomocą opisanych wyżej instrumentów oceny, niezależnie od tego, które z nich zastosowano. Z tego wynika, że przebieg MF u pacjentów otrzymujących BAT nie różni się istotnie od przebiegu tej choroby u pacjentów otrzymujących placebo [14, 21]. Odnotowane w badaniu COMFORT-2 zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i poprawa jakości życia u chorych przyjmujących ruksolitynib pozostaje w zgodzie z podobnym wynikiem obserwowanym w przebiegu badania COMFORT-1, co mocno wspiera argumenty przemawiające za tym, że leczenie ruksolitynibem może zapewnić znaczne korzyści kliniczne i istotną statystycznie poprawę w zakresie uciążliwych i wyniszczających objawów klinicznych związanych z progresją MF. Zastosowanie ruksolitynibu wiąże się z możliwością uzyskania wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [14] lub BAT [17] — chorzy cechujący się ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim otrzymujący ruksolitynib żyją dłużej niż pacjenci otrzymujący początkowo placebo lub BAT. Obecnie udzielenie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o źródło takiego efektu leczenia nie jest możliwe, jednak z dużą dozą prawdopodobieństwa można przypuszczać, że jest to wynik poprawy ogólnego stanu zdrowia tych pacjentów, redukcji osłabienia i wyniszczenia oraz zmniejszenia utraty masy ciała — objawów klinicznych potencjalnie zwiększających śmiertelność chorych na MF [21]. Dlatego właściwa ocena nasilenia objawów klinicznych wpływających na ogólny stan zdrowia i jakość życia prowadzona w trakcie terapii staje się bardzo istotnym parametrem kontrolowania skuteczności leczenia u chorych na MPN, zwłaszcza PMF.

Piśmiennictwo

- Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387–397.
- Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1779–1790.
- Cervantes F., Trillos A.M. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 874–884.
- Tefferi A., Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 573–582.
- Levine R.L., Pardanani A., Tefferi A. i wsp. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 673–683.
- Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2379–2390.
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1255–1265.
- Quintas-Cardama A., Vaddi K., Liu P. i wsp. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010; 115: 3109–3117.
- Barosi G. Emerging targeted therapies in myelofibrosis. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5: 313–324.
- Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
- Mesa R.A., Niblack J., Wadleigh M. i wsp. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109: 68–76.
- Mesa R.A., Schwager S., Radia D. i wsp. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk. Res.* 2009; 33: 1199–1203.
- Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L. i wsp. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J. Clin. Oncol.* 2012; 20: 4098–4103.
- Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. i wsp. A double-blind placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 799–807.
- Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 365–376.
- Mesa R.A., Gotlib J., Gupta V. i wsp. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1285–1292.
- Harrison C.N., Mesa R.A., Kiladjan J.J. i wsp. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br. J. Haematol.* 2013; 162: 229–239.
- Garcia S.F., Cella D., Clauser S.B. i wsp. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5106–5112.
- Cella D., Hahn E.A., Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. *Qual. Life Res.* 2002; 11: 207–221.
- Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. i wsp. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
- Mesa R., Verstovsek S., Cervantes F. i wsp. Comparison of the efficacy of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the COMFORT studies. *Blood* 2011; 118: abstrakt 1753.